

Année 1974

1975

THÈSE

NO

6

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

PARIIS

Bernard HEURTIN

Né le 12 Avril 1949 à AUVERS/Oise

Présentée et soutenue publiquement le

1975

TRAITEMENT AU LONG COURS
PAR LES ANTIVITAMINES K

LES ACCIDENTS HEMORRAGIQUES OBSERVES
DANS L'EXPERIENCE
D'UNE CONSULTATION HOSPITALIERE

Président : M. DI MATTEO, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Année 1974

THÈSE

NO

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Bernard HEURTIN

Né le 12 Avril 1949 à AUVERS/Oise

Présentée et soutenue publiquement le

TRAITEMENT AU LONG COURS
PAR LES ANTIVITAMINES K

LES ACCIDENTS HEMORRAGIQUES OBSERVES
DANS L'EXPERIENCE
D'UNE CONSULTATION HOSPITALIERE

Président : M. DI MATTEO, Professeur



A mon Père,

A ma Mère,

Qui ont toujours su me garder leur
confiance.

En témoignage de ma reconnaissance
et de mon affection filiales.

A Monsieur le Professeur DI MATTEO,

Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Nous l'en remercions beaucoup et
lui exprimons notre profond respect.

A Monsieur le Docteur A. BARILLON

Médecin de l'Hôpital Boucicaut

Qui m'a inspiré ce travail et guidé
dans sa réalisation.

Qu'il trouve ici l'expression de ma
profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur P. THIROLOIX

En témoignage de ma reconnaissance.

A Mesdames

LECAM

DAUMARIE

COULOMB

Infirmières de la consultation de
Médecine de l'Hôpital Boucicaut.

P L A N

	<u>Page</u>
I - Matériel d'étude	1
II - Les accidents hémorragiques observés	4
a) Nature des hémorragies	5
b) Gravité des accidents hémorragiques	8
c) Circonstances d'apparition des hémorragies...	8
III - Commentaires	17
IV - Conclusions	23
V - Bibliographie	

TRAITEMENT AU LONG COURS PAR LES ANTIVITAMINES K

LES ACCIDENTS HEMORRAGIQUES OBSERVES DANS L'EXPERIENCE D'UNE CONSULTATION HOSPITALIERE.

Cette étude a été effectuée sur 146 sujets, 79 hommes et 67 femmes, ayant reçu des antivitamines K en moyenne pendant 44 mois (extrêmes 12 et 144 mois).

Traitée de façon ambulatoire à la consultation de Médecine de l'Hôpital BOUCICAUT du 1er Janvier 1962 au 1er Janvier 1974, cette population représente l'expérience de 538 années-malades de traitement.

Les maladies ayant justifié ce traitement anticoagulant au long cours sont les suivantes :

Cardiopathies ischémiques : Angor d'effort et/ou spontané et/ou Infarctus myocardique ancien	89 cas
Arythmie complète par Fibrillation Auriculaire	33 cas
Athérosclérose oblitérante des membres inférieurs	14 cas
Maladies diverses : Maladie thrombo-embolique veineuse avec ou sans antécédent d'embolie pulmonaire	10 cas

Prothèses valvulaires cardiaques

Exprimées en années-malades, les durées respectives de traitement par les diverses antivitamines K utilisées sont les suivantes :

- l'Acénocoumarol (1)	297 années - malades		
- la Phénylindanedione (2)	161	-	-
- le Biscoumacétate d'éthyle (3)	59	-	-
- la Warfarine (4)	17	-	-
- la Parafluorophénylindanedione (5)	4	-	-

1 : Sintrom GEIGY ; 2 : Pindione OBERVAL ; 3 : Tromexane GEIGY
4 : Coudamine MERRELL TORAUDE ; 5 : Préviscan NATIVELLE.

La surveillance biologique du traitement a été réalisée par la mesure du temps de Quick exprimé en pourcentage de la prothrombinémie, et ceci toutes les trois ou quatre semaines, des contrôles supplémentaires étant faits si nécessaire. Tous les examens ont été effectués par le même laboratoire, celui de l'hôpital, les prélèvements ayant été faits sur les lieux de l'examen. Durant toute cette période, la surveillance clinique était assurée régulièrement par le même médecin qui d'autre part contrôlait les taux de prothrombinémie. Le but recherché était de maintenir le taux de prothrombinémie entre 25 % et 35 % de celui du témoin.

Quant aux malades, ils participaient à la surveillance de leur traitement en étant avertis qu'à la moindre manifestation hémorragique quelle qu'elle soit, ils devaient faire d'urgence vérifier leur taux de prothrombinémie et venir consulter. A chaque malade, une fiche d'explication était remise sur laquelle figuraient des instructions précises relatives à leur traitement anticoagulant.

Avant d'envisager l'étude des accidents hémorragiques, il convient de faire une remarque sur l'efficacité biologique d'un tel traitement au long cours. En effet, selon leur efficacité biologique, on peut classer ces traitements anticoagulants en deux groupes :

- 70 % des traitements peuvent être considérés comme biologiquement efficaces avec un taux de prothrombinémie habituellement maintenu au dessous de 35 % (ceci pour au moins trois quarts des déterminations effec-

tuées dans l'année).

- 30 % des traitements sont apparemment inefficaces biologiquement car avec un taux de prothrombinémie souvent au dessus de 35 %.

LES ACCIDENTS HEMORRAGIQUES OBSERVES

Sur les 146 sujets suivis, 55 soit 37,67 % ont présenté une ou plusieurs hémorragies. Selon le nombre d'accidents hémorragiques survenus au cours de leur traitement, on peut répartir ces sujets de la façon suivante :

Saignement unique	31 sujets soit 56,3 %
Saignements à répétition de même localisation	7 sujets soit 12,7 %
Saignements à répétition de localisation diverse	17 sujets soit 31,0 %

Au total, ce sont 119 hémorragies qui ont été observées au cours de ces 538 années-malades de traitement, c'est-à-dire un accident pour 4,5 années-malades de traitement.

A) NATURE DES HEMORRAGIES

TABLEAU N° 1

Nature de l'hémorragie.	nb de cas	% des 119 hémorragies.	Acc./Année-malade
Ecchymoses Hématomes	41	34,4	0,076
Epistaxis	24	20,2	0,044
Hématuries	19	16,0	0,035
Hémorragies Intestinales	15	12,6	0,028
Hématémèse	1	0,84	0,002
Gingivorragies	12	10,1	0,022
Purpura Pétéchies	4	3,35	0,008
Métrorragie	1	0,84	0,002
Hémoptysie	1	0,84	0,002
Hématome ss conjonctival	1	0,84	0,002
TOTAL	119	100,00	0,221

- 1) Les Ecchymoses, les hématomes sous-cutanés et intra-musculaires sont les plus fréquents : 41 cas sur 119 soit 34,4 %.
- Survenant soit spontanément soit le plus souvent à l'occasion de traumatismes locaux, ces accidents ont tous évolué vers la guérison. Aucun hématome dangereux par sa localisation n'a été relevé.
- Dans un seul cas, une injection intra-musculaire était en cause.
- La plus grande fréquence de ces incidents peut s'expliquer par le fait que les malades mènent une vie active normale ou presque.
- 2) Les Epistaxis, observés 24 fois soit 20,2 % des accidents, ont été bénins, guérissant spontanément ou par simple méchage.
- Dans la survenue de ces hémorragies, un facteur apparaît prédominant : l'Hypertension artérielle systémique. En effet, deux sujets sur trois sont hypertendus. Par ailleurs, chez les malades non hypertendus ayant eu une épistaxis, on retrouve d'autres étiologies telles : la prise d'acide acétyl salicylique dans deux cas et l'erreur d'un malade, celui-ci ayant doublé accidentellement la dose d'anticoagulant, dans un cas.
- 3) Les Hématuries, au nombre de 19, représentent 16 % des hémorragies. Toujours bénignes, peu durables et sans expression clinique, notamment sous forme de colique néphrétique, elles ont toutes évolué favorablement. Toutefois, une hématurie importante chez une femme de soixante quatorze ans a entraîné l'arrêt définitif du traitement.
- Dans la majorité des cas, l'exploration de ces accidents, en particulier par l'urographie intraveineuse, n'a révélé aucune lésion organique.
- Dans trois cas seulement, elle a permis de découvrir un adénome prostatique, deux fois, et un cancer prostatique.
- 4) Les Hémorragies Gastro-Intestinales, 16 cas sur 119 soit 13,44 % des hémorragies comprennent :

- Melaena	7 cas
- Rectorragies	8 cas

- Hématémèse

1 cas

Par rapport à la date de mise en route du traitement anticoagulant, l'hémorragie digestive se situe trois fois au cours de la première année du traitement, neuf fois de deux à cinq ans après le début du traitement et quatre fois après plus de six ans.

L'enquête digestive effectuée a permis, dans 13 cas sur 16, de mettre en évidence une cause locale de saignement :

a) Sur les sept épisodes de melaena, les cinq étiologies retrouvées sont :

- Trois fois, une hernie hiatale révélée soit spontanément dans deux cas soit à l'occasion de l'absorption d'un anti-inflammatoire, l'Indométhacine, dans un cas.
- une fois, un ulcère duodénal méconnu.
- et une fois un antécédent de gastrectomie faite quinze ans auparavant pour un ulcère bulbaire, sans autre cause décelable au moment de l'hémorragie.

b) A l'origine des huit épisodes de rectorragies, sept fois les lésions mises en cause étaient des hémorroïdes.

c) Quant au seul cas d'hématémèse, c'est un ulcère duodénal qui en était à l'origine.

Ces seize saignements digestifs ont été observés chez douze sujets. Huit de ces derniers ont présenté une seule hémorragie, six cas de melaena et deux cas de rectorragie.

- Chez trois autres, il s'agissait d'un épisode de rectorragie qui a récidivé.

- Enfin, un seul a présenté au même moment un melaena et un hématémèse. C'est d'ailleurs au décours de cet accident qu'un ulcère duodénal, cliniquement latent, a été découvert. Cette condition a nécessité l'arrêt du traitement anticoagulant.

5) Les Gingivorragies, 12 cas soit 10, 1 % des hémorragies, toujours bénignes sont survenues la plupart du temps lors du brossage des dents, parfois spontanément.

- 6) Un Purpura pétéchiol a été observé 4 fois, soit 3,35 % des cas, ceci sans qu'une insuffisance hépatique ou une anomalie plaquettaire ne soit retrouvée.
- 7) Une Métrorragie, survenue chez une femme de quarante six ans, a permis de découvrir un carcinome du col utérin.
- 8) Une Hémoptysie minime, restée sans lendemain, n'a reçu aucune explication.
- 9) Enfin, un Hématome sous conjonctival a été relevé chez un sujet non hypertendu.

Dans la majorité des cas, 90 %, les hémorragies sont localisées en un seul point de l'organisme. Et dans 10 % des cas, il s'agit d'hémorragies multifocales, c'est-à-dire survenant en même temps en des points différents de l'organisme.

B) GRAVITE DES ACCIDENTS HEMORRAGIQUES

D'emblée il convient de remarquer qu'aucun accident mortel n'a été relevé au cours de ces 538 années-malades de traitement. Toutes les hémorragies ont évolué vers la guérison sans aucune complication, et ceci par simple réduction des doses d'antivitamine K ou parfois par arrêt temporaire de vingt quatre à quarante huit heures, rarement plus, avec réajustement des doses par la suite. Aucun saignement n'a justifié de transfusion.

Cependant, la suspension du traitement a été indiquée dans les cas suivants :

- Hématurie importante chez une femme âgée de soixante quatorze ans.
- Découverte d'un ulcère duodénal responsable d'un melaena et d'une hématomèse.
- Accidents hémorragiques en série chez un patient.

C) CIRCONSTANCES D'APPARITION DES HEMORRAGIES

1) Etat de la coagulation

Le tableau suivant récapitule le nombre des hémorragies de diverse nature en fonction de la valeur du taux de prothrombinémie au moment du saignement.

TABLEAU N° 2

Nature de l'hémorragie.	T.P. correspondant en %					
	< 15	15-19	20-24	25-29	30-34	≥ 35
Ecchymoses Hématomes	7	5	15	9	4	1
Epistaxis	1	1	6	8	3	5
Hématuries	3	5	6	3	0	2
Hémorragies Intestinales	4	7	2	1	1	0
Hématémèse	0	1	0	0	0	0
Gingivorragies	1	5	1	4	1	0
Purpura Pétéchies	0	1	1	0	0	2
Hémoptysie	0	1	0	0	0	0
Métrorragie	0	0	0	1	0	0
Hématome ss conjonctival	0	0	0	1	0	0
TOTAL	16	26	31	27	9	10
% des Hémor- ragies.	13,44	21,85	26,05	22,69	7,56	8,40

Du tableau précédent, plusieurs remarques

s'imposent :

- Tout traitement biologiquement efficace et en principe hors des zones de surdosages dangereux, c'est-à-dire pour des taux de prothrombinémie égaux ou supérieurs à 25 % et inférieurs à 35 %, comporte un risque hémorragique. Dans cette étude, ce risque correspond à 30,25 % des accidents observés (22,69 % pour les taux de 25 % à 29 % et 7,56 % en ce qui concerne les taux de 30 % à 34 %).
- Une hypoprothrombinémie importante ne s'accompagne pas toujours d'hémorragies. Dans cette observation, on relève seulement 13,44 % des accidents survenant avec un taux de prothrombinémie inférieur à 15 %.
- Une hypoprothrombinémie biologiquement inefficace, c'est-à-dire supérieure ou égale à 35 %, ne met pas à l'abri des complications thromboemboliques et s'accompagne également d'un risque de complications hémorragiques (ici, 8,40 % des accidents).

Etude de la fréquence des hémorragies en fonction du taux de prothrombinémie

On établit le rapport entre le nombre d'hémorragies survenant pour une hypoprothrombinémie donnée (comprise dans un des trois espaces de valeurs définis de la première colonne verticale du tableau suivant) et le nombre total de taux compris dans ces valeurs.

On reporte les résultats dans le tableau ci-dessous :

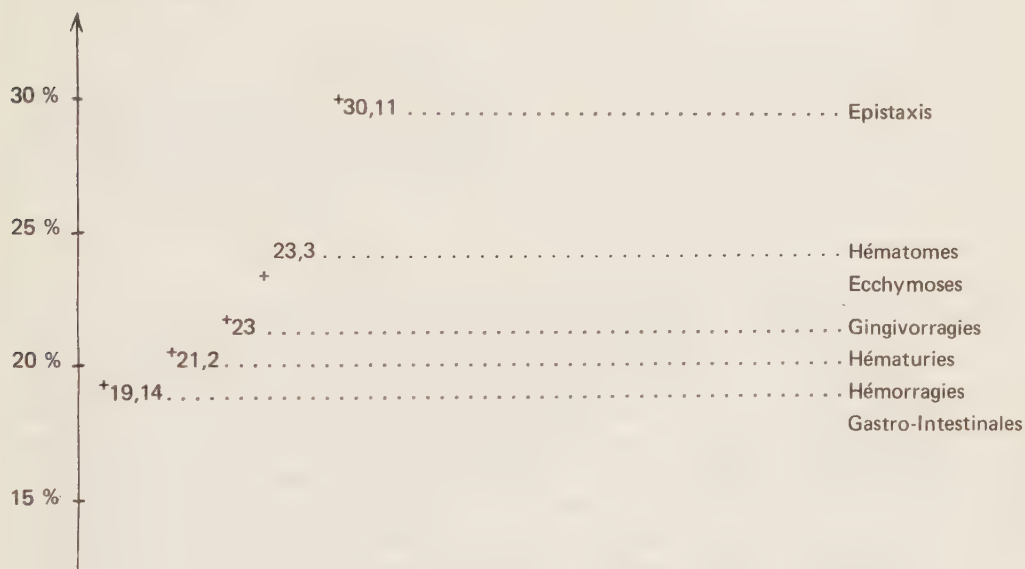
TABLEAU N° 3

Valeur du T.P.	nb total de T.P. (1)	nb d'hémorragies pour ce T.P. (2)	Rapport 2/1
$T.P. \geq 35 \%$	2296	10	0,0043
$25\% \leq T.P. < 35\%$	3866	36	0,0093
$T.P. < 25 \%$	1908	73	0,0382

On constate qu'il y a un rapport étroit entre la fréquence des accidents hémorragiques et l'intensité de l'hypoprothrombinémie.

Mais, ce rôle de l'hypoprothrombinémie n'apparaît pas également prépondérant dans les divers types d'hémorragies. Ceci se traduit sur un schéma où l'on représente les taux moyens de prothrombinémie pour lesquels surviennent les différentes natures d'hémorragies.

T.P. moyen au moment de l'hémorragie.



De ce schéma, il apparaît que les épistaxis ne sont pas l'apanage des taux de prothrombinémie exagérément abaissés : le taux moyen étant dans ce cas de 30,11 %.

Etude de la fréquence des accidents hémorragiques en fonction de la stabilité du taux de prothrombinémie.

Cette étude a été effectuée pour chaque année-malade de traitement. Le critère de stabilité retenu est le suivant : maintien du taux de prothrombinémie entre 25 % et 35 %, ceci pour au moins les trois quarts des déterminations relevées au cours de l'année.

Voici les résultats obtenus, récapitulés dans le tableau suivant :

	nb années-malades de traitement	nb d' d'hémor- ragies.	Rapport 2/1
T.P. stables	350	48	0,137
T.P. instables	188	71	0,377

On remarque donc que la fréquence des accidents, survenant au cours de traitements dont les taux de prothrombinémie sont instables, est environ 3 fois ($0,377/0,137 = 2,75$) plus élevée que celle des accidents survenant lors des traitements comportant une stabilité des taux.

Des observations précédentes, il ressort que si une hypocoagulabilité importante est uniquement responsable d'un certain nombre d'accidents hémorragiques, elle ne permet pas de les expliquer en totalité. En effet, des hémorragies surviennent en dehors de toute hypocoagulabilité dangereuse. Pour en comprendre les causes, il est nécessaire de prendre en considération certains autres facteurs, indépendants du traitement anticoagulant, dont l'action vient s'associer à celle des antivitamines K. Au cours de cette étude, les facteurs favorisant mis en évidence sont les suivants : l'hypertension artérielle systémique, les lésions locales, certaines médications associées et les traumatismes.

2) Hémorragies et hypertension artérielle systémique :

Les critères d'hypertension artérielle sont les suivants :

- Pression systolique $\geq$ 160 mm Hg
- et/ou (critères de l'OMS)
- Pression diastolique $\geq$ 95 mm Hg

Dans chacun des deux groupes de sujets ainsi définis, non hypertendus et hypertendus, on établit le rapport entre le nombre d'accidents hémorragiques et le nombre total de sujets du groupe considéré.

On obtient les résultats suivants :

	nb de sujets 1	nb d'hémor- ragies 2	Rapport 2/1
non Hypertendus	99	70	0,70
Hypertendus	47	49	1,04

On peut ainsi remarquer la plus grande fréquence des accidents hémorragiques lorsqu'il y a une hypertension artérielle systémique.

D'autre part, si l'on étudie, dans le cadre de chaque type d'hémorragie, l'influence de l'hypertension artérielle, on note que ce facteur intervient d'une manière plus importante en ce qui concerne les épistaxis. En effet, sur les 24 cas de celles-ci, deux fois sur trois on retrouve une hypertension artérielle associée. Alors que pour les autres types d'hémorragies, ce facteur n'est relevé qu'une fois sur trois (pour 95 accidents, on note 33 cas d'hypertension).

3) Hémorragies et lésions locales

L'importance du rôle des lésions locales se manifeste essentiellement en ce qui concerne les hémorragies digestives, où sur 16 cas, 13 fois une lésion a été décelée et mise en cause.

Quant aux hématuries, dans 3 cas seulement sur 19, on retrouve une étiologie organique.

Le seul cas de métrorragie était en relation

avec une lésion néoplasique du col utérin.

4) Hémorragies et médicaments associés

L'association à d'autres médicaments possédant des interactions avec les antivitamines K a été évitée dans la mesure du possible.

Cependant, chez des malades traités au long cours à la fois par les antivitamines K et le clofibrate, on retrouve la prise d'acide acétyl salicylique à l'origine de deux épistaxis et d'une gingivorragie ainsi que la prise d'indométhacine à l'origine d'un cas de melaena expliqué par la découverte d'une hernie hiatale.

D'autre part, cinq hémorragies sont survenues chez des malades dont le traitement outre l'antivitamine K comportait uniquement l'administration de clofibrate, sans pour cela pouvoir tirer de conclusion. Les cinq hémorragies observées sont les suivantes : deux hématuries, deux gingivorragies et une épistaxis.

5) Hémorragies et traumatismes

Cette remarque concerne avant tout les hématomes et les ecchymoses. Ces accidents sont favorisés par les traumatismes dans de nombreux cas. Cependant, l'interrogatoire des sujets présentant de tels accidents ne permet pas toujours de retrouver la notion de choc : en effet, ou bien il n'y a pas de traumatisme à l'origine ou bien un choc minime n'a pas été ressenti par le malade. Dans un cas, la cause était une injection intra-musculaire.

La notion de traumatisme peut être étendue au brossage des dents ce qui explique également la survenue de la plupart des gingivorragies.

6) Hémorragies et causes diverses

Essentiellement dus à des erreurs de doses de la part du malade, ces accidents hémorragiques représentent trois cas : une hématurie, une épistaxis et une gingivorragie. Dans les trois cas, le malade a pris accidentellement une dose double de celle prescrite.

D'autres facteurs ont été étudiés, en voici

les résultats :

7) Hémorragies et nature de l'antivitamine K

Dans cette étude, il n'est apparu aucune différence quant à la fréquence des accidents hémorragiques au cours du traitement avec l'une ou l'autre des antivitamines K utilisées.

8) Hémorragies et âge, sexe des malades

L'âge moyen des sujets n'ayant pas eu d'accident hémorragique est 60 ans. Celui des sujets ayant présenté des hémorragies est 62 ans. Il n'y a donc pas de différence appréciable.

De même, le sexe des malades ne semble pas intervenir.

Etude de la fréquence des hémorragies par rapport à la date de mise en route du traitement anticoagulant.

De cette recherche, il apparaît que l'accident hémorragique est survenu :

- 27 fois au cours de la première année, soit 22,69 % des accidents.
- 74 fois de deux à cinq ans après le début du traitement soit 62,18 % des hémorragies.
- 18 fois après plus de six ans, soit 15,12 % des accidents.

Finalement, les circonstances de survenue des accidents hémorragiques permettent de les classer en deux groupes :

- Les hémorragies uniquement liées à la thérapeutique par les antivitamines K, c'est-à-dire survenant en raison de l'hypocoagulabilité. Cette remarque concerne essentiellement les hématuries.

- Les hémorragies résultant non seulement de la thérapeutique anticoagulante mais aussi d'un facteur surajouté, par exemple l'hypertension artérielle systémique ou une lésion locale. Ceci s'adresse davantage aux épistaxis et aux hémorragies digestives.

C'est là qu'il convient de souligner le rôle

parfois utile d'une hémorragie au cours d'un traitement anticoagulant, celle-ci révélant une lésion maligne ; comme ce fut le cas ici par deux fois où un cancer prostatique et un carcinome du col utérin ont pu ainsi être dépistés.

COMMENTAIRES.

Au cours de cette étude, l'hypoprothrombinémie seule a été retenue comme critère d'hypocoagulabilité. Cette identification n'est probablement pas légitime. Le seul taux de prothrombinémie n'est pas toujours suffisant pour juger de l'efficacité d'un traitement par les antivitamines K.

Le temps de Quick, exprimé en pourcentage de la prothrombinémie, est un test analytique, un test statique qui apprécie la diminution de la synthèse des facteurs engendrée par les antivitamines K, qui sont des hypocoagulants. Ce test explore les facteurs suivants : II = Prothrombine, V = Proaccélélerine, VII = Proconvertine et X = Facteur Stuart.

Les antivitamines K agissent en déprimant la synthèse hépatique des facteurs suivants : II, VII, IX = facteur anti-hémophilique B et X.

On remarquera donc que le taux de prothrombinémie n'explore que trois facteurs sur les quatre dont la synthèse est déprimée par les antivitamines K. D'autres remarques telles : les oscillations que peut subir le temps de Quick des différents témoins, la qualité de la thromboplastine tissulaire utilisée pour réaliser cet examen, amènent à formuler certaines réserves quant à la fidélité du taux de prothrombinémie.

Pour palier à ces inconvénients, l'idéal serait de pouvoir surveiller un traitement anticoagulant par des tests concernant la coagulation globale, c'est-à-dire des tests appréciant l'efficacité de l'action des antivitamines K, entre autres, le thromboélastogramme qui, pratiqué sur le plasma, permet d'enregistrer les différentes phases de la coagulation et d'étudier ainsi la cinétique de la formation du caillot (c'est-à-dire, sa vitesse de formation). Eventuellement, et ce serait l'idéal, il faudrait pratiquer le thromboélastogramme sur sang total pour apprécier en outre la coagulabilité dynamique, c'est-à-dire la qualité de la structure du caillot.

Cependant, dans la pratique courante, lorsqu'un équilibre a été atteint, la mesure du taux de prothrombinémie suffit le plus souvent ; ceci justifie l'attitude adoptée en ce qui concerne la surveillance des traitements au long cours étudiés ici. Mais, un test étudiant la coagulation globale semble nécessaire au moins dans deux circonstances : au début du traitement, et lors de variations inexplicées du taux de prothrombinémie, car la surveillance régulière au long cours par un tel examen paraît difficile à réaliser, ce dernier étant assez onéreux.

Au terme de cette étude, il convient d'examiner les résultats d'autres travaux consacrés aux accidents hémorragiques lors de traitements par les antivitamines K.

En voici quelques uns, classés par ordre chronologique :

- Beaumont, Maurice, Rogowsky et Lenègre (1952) relèvent 34 hémorragies sur 442 sujets traités en moyenne pendant 1 mois.
- Tulloch et Wright (1954), sur 227 sujets traités, observent 70 épisodes hémorragiques chez 43 patients, ceci sur un temps moyen de traitement de 1 mois.
- Beaumont et Tarrit (1955), sur 1334 traitements par les antivitamines K, observent 83 hémorragies, la durée moyenne de traitement étant de 1 mois.
- Bjerkelund (1957) : 37 malades sur 119 traités en moyenne pendant 42,2 mois présentent des hémorragies. Des 53 épisodes hémorragiques ainsi reconnus, 21 sont bénins, 12 d'abondance moyenne et 20 assez graves pour nécessiter l'hospitalisation (dont 4 hémorragies cérébrales mortelles).
- Nichol (1958) : sur 1091 malades traités pendant 22,4 mois en moyenne, 220 présentent des hémorragies dont le nombre s'élève à 289 avec 6 cas mortels.
- Manchester (1959) ne trouve que 6 hémorragies pour 204 traitements, sans aucune mortelle. La durée moyenne du traitement n'est pas précisée.
- Brown (1961) sur 37 malades traités en moyenne pendant 18 mois a relevé 11 épisodes hémorragiques.

- Ford Connell (1961) relève 31 hémorragies pour 200 malades avec 8 morts dont 7 par hémorragie cérébrale, ceci sur une durée moyenne de 27,5 mois.
- Harvald et Coll. (1962), sur 145 traitements, notent 102 hémorragies chez 53 malades, dont 25 hémorragies graves nécessitant l'hospitalisation et 1 mortelle ; la durée moyenne de traitement étant de 30 mois.
- Pollard et coll. (1962), sur 139 sujets traités, signalent 61 hémorragies chez 47 malades avec 15 hémorragies graves dont 3 mortelles, pour un temps moyen de traitement de 18,3 mois.
- Conin et coll. (1964), sur 114 traitements entrepris observent 38 hémorragies chez 32 malades dont 31 bénignes, 6 importantes nécessitant l'hospitalisation et 1 mortelle ; la durée de traitement étant en moyenne de 15,6 mois.
- Erbert (1969) compte 71 hémorragies préoccupantes sur 385 traitements et 4 décès par hémorragies.
- Jouve, Pierron, Avril et Nackache (1972) observent 33 cas d'hémorragies chez 223 sujets, la durée moyenne de traitement n'étant pas précisée.

Ainsi, parmi toutes ces statistiques énumérées, seules quelques unes peuvent être comparées à la présente étude, ceci étant fonction essentiellement de la durée moyenne de traitement, cette durée justifiant alors le terme "au long cours".

Voici les résultats des divers travaux retenus, regroupés dans un tableau. Les résultats de la dernière colonne horizontale sont ceux obtenus au cours de cette étude.

Voir TABLEAU page suivante.

RISQUE HÉMORRAGIQUE DANS LES TRAITEMENTS AU LONG COURS

	nb de malades traités.	Durée moyenne du traitement en mois.	Hémorragies observées			Hémorragies mortelles	
			nb de malades	nb d' hémorragies	nb par année-malade de traitement.	nb total.	nb par année-malade de traitement.
BJERKELUND 1957	119	42,2	37	53	0,12	4	0,009
NICHOL 1958	1091	22,4	220	289	0,14	6	0,003
BROWN 1961	37	18		11	0,19	0	0
FORD CONNELL 1961	200	27,5		31	0,06	8	0,015
HARVALD et coll. 1962	145	30	53	102	0,28	1	0,003
POLLARD et coll. 1962	139	18,3	47	61	0,30	3	0,015
GONIN et coll. 1964	114	15,6	32	38	0,26	1	0,007
Série Personnelle	146	44,2	55	119	0,22	0	0

Des résultats récapitulés dans ce tableau, il faut remarquer que le rapport suivant : nombre d'hémorragies observées sur nombre d'années-malades de traitement, est assez comparable dans les différentes séries étudiées. Le rapport obtenu dans la série personnelle est à peu près identique à celui obtenu en faisant la moyenne des rapports des différents travaux retenus, soit 0,22 pour une moyenne de 0,19.

Cependant, une différence fondamentale réside dans le fait qu'aucune hémorragie grave de par son abondance n'a été retrouvée dans la série personnelle. Aucune hospitalisation directement liée à l'abondance de l'hémorragie n'a été effectuée. Les quelques hospitalisations ayant eu lieu ont été en rapport avec la cause de l'hémorragie.

CONCLUSIONS

De l'étude de ce traitement anticoagulant au long cours par les antivitamines K, on peut faire deux remarques :

- Les accidents hémorragiques, lorsque le traitement est bien conduit et bien surveillé, ne sont pas fréquents : ici, 119 accidents hémorragiques pour 538 années-malades de traitement soit 1 accident pour 4 ans et 6 mois.

- Leur évolution, dans l'expérience rapportée, est toujours favorable. Toutes les hémorragies ont cédé soit par modification de la posologie, soit par simple arrêt très bref du traitement (sauf dans trois cas, où l'arrêt a été définitif).

Ceci permet de conclure qu'un tel traitement n'a pas été dangereux ou du moins n'a pas comporté de grands risques.

L'absence d'accidents hémorragiques graves résulte pour une grande part des conditions dans lesquelles ces malades ont été surveillés et éduqués. A ce sujet, il semble opportun de rappeler quelques règles qu'il convient d'appliquer au traitement anticoagulant par les antivitamines K.

- 1) Le médecin doit, avant de s'engager dans un traitement anticoagulant au long cours, rechercher soigneusement des possibles contre-indications. Il en est de formelles. D'autres états doivent être pris en considération, par exemple une hernie hiatale, un adénome prostatique. C'est dans ces cas qu'il faut peser les risques respectifs s'attachant à la maladie : risque de thrombose et au traitement : risque de saignement.

- 2) Les examens de la coagulabilité doivent être confiés à un seul et même laboratoire compétent. Les examens

doivent être effectués sur les lieux mêmes du prélèvement et la détermination du taux de prothrombinémie doit être faite moins de trois heures après le prélèvement.

3) Le malade doit être docile et méticuleux :

- Docile : Il fait faire aux dates prévues les contrôles sanguins.
- Méticuleux : Il doit soigneusement lire et observer les doses notifiées sur l'ordonnance qui, pour cette raison, est toujours détaillée et précise. De même, il doit préparer avec attention sa dose quotidienne d'antivitamines K.

Bien informé, il apprend à dépister les signes de surdosage révélé par un saignement insolite des gencives au brossage des dents. Pour la même raison, il s'astreint à jeter un coup d'oeil sur la coloration de ses urines et de ses selles afin de dépister toute hématurie ou tout saignement digestif latent.

Bien instruit, il sait qu'il ne lui faut ni aspirine ou autre anti-inflammatoire, ni injection intra-musculaire. Il sait aussi que toute modification dans son genre de vie, dans son alimentation et dans ses autres traitements éventuels, peut avoir une influence sur la coagulation sanguine, et justifie de faire contrôler son taux de prothrombinémie. Il doit se méfier et avertir son médecin à la moindre manifestation hémorragique quelle qu'elle soit.

Au travers de ces dernières remarques concernant le malade lui-même, il est évident que le comportement sociopsychologique du sujet peut ainsi représenter une contre-indication à l'institution ou à la poursuite au long cours d'un traitement anticoagulant dans certains cas.

Vu, le Président de Thèse,
Pr. DI MATTEO

Vu, le Doyen de la Faculté de
Médecine Necker- Enfants Ma-
lades

Pr. JEROME

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE .

- BEAUMONT, MAURICE, ROGOWSKY et LENEGRE

Les accidents du traitement anticoagulant
Semaine des Hôpitaux, 28-46, 1952

- TULLOCH J. et WRIGHT I.S.

Long term anticoagulant therapy.
Circulation, n° 9, 823-834, 1954

- BEAUMONT J.L. et TARRIT A.

Les accidents hémorragiques survenus au
cours de 1500 traitements anticoagulants.
Sang, 26, 680, 1955

- BJERKELUND C.J.

The effect of long term treatment with Dicou-
marol in myocardial infarction.
Acta. Med. Scand., suppl. 330, 1957

- NICHOL E.S.

Long terme anticoagulant therapy in coronary
atherosclerosis.
Am. Heart J., 55, 142-152, 1958

- FORD CONNELL W., MAYER G.A.

Failures of long term anticoagulant therapy
International Symposium, loc. cit., 295-
298, 1961

- BROWN K.W.G., Mc MILLAN R.I., NOBLE E.J.G.

Failure of anticoagulant prophylaxis after myocardial infarction

Un volume, Lea Fegiber édit., 259-265, 1961

- HARVALD A., HILDEN T., LUND E.

Long term anticoagulant therapy after myocardial infarction.

Lancet, 2, 626-630, 1962

- POLLARD J. W., HAMILTON M.J., CHRISTENSEN. N.A., ACHOR R.W.P.

Problems associated with long term anticoagulant therapy

Observations in 139 cases

Circulation, 25, 311-317, 1962

- GONIN A., DELAHAYE J.P., DESCOURS C.,

Le traitement anticoagulant au long cours des thromboses coronariennes. Etude critique Coeur et Méd. Int., 3, 343-354, 1964

- PIERRON J., AVRIL P., NACKACHE A. et JOUVE A.

Le traitement anticoagulant au long cours dans les artériopathies chroniques des membres Arch. Mal. Coeur, 66, 359, 1973

